

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. August 2002 (08.08.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/060415 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/26**

**RUDOLPH, Markus** [DE/DE]; Ginnheimer Landstrasse  
131, 60431 Frankfurt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02679

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. März 2001 (09.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 04 504.2 31. Januar 2001 (31.01.2001) DE  
101 04 880.7 1. Februar 2001 (01.02.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **RÖHM GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Kirschenallee, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BECKERT, Thomas** [DE/DE]; Carlo-Mierendorff-Strasse 36, 64297 Darmstadt (DE). **PETEREIT, Hans-Ulrich** [DE/DE]; Händelstrasse 40, 64291 Darmstadt (DE). **DRESSMAN, Jennifer** [AU/DE]; Klebergstrasse 12, 60322 Frankfurt (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MULTI-PARTICULATE FORM OF MEDICAMENT, COMPRISING AT LEAST TWO DIFFERENTLY COATED FORMS OF PELLET

(54) Bezeichnung: MULTIPARTIKULÄRE ARZNEIFORM, ENTHALTEND MINDESTENS ZWEI UNTERSCHIEDLICH ÜBERZOGENE PELLETFORMEN

(57) Abstract: The invention relates to a multi-particulate form of medicament, suitable for the uniform release of a pharmaceutical agent in the upper intestine and the lower intestine, containing at least two forms of pellets, A and B, the core of which contains a pharmaceutical agent and with different polymer coatings which permit the release of the agent at different pH values. Said forms are characterised in that pellet form A is provided with an inner polymer coating, permitting a sustained release of agent and an external coating, resistant to gastric juice, which rapidly dissolves at a pH above 5.5. Pellet form B is provided with a polymer coating, which releases less than 20 % of the agent at pH 6.8 in 6 hours according to the USP release test and at pH 7.2 releases more than 50 % in 6 hours. The invention further relates to a method for production of the multi-particulate form of medicament and the use of pellet forms A and B for the production of the form of medicament.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine multipartikuläre Arzneiform, geeignet zur gleichmäßigen Freisetzung eines pharmazeutischen Wirkstoffs im Dünndarm und im Dickdarm, enthaltend mindestens zwei Formen von Pellets A und B, die im Kern einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und unterschiedliche Polymerüberzüge aufweisen, die die Freisetzung des Wirkstoffs bei unterschiedlichen pH-Werten bestimmen, dadurch gekennzeichnet, daß die Pelletform A mit einem inneren Polymerüberzug versehen ist, der eine kontinuierliche Wirkstofffreigabe ermöglicht und einen äußeren magensaftresistenten Überzug aufweist, der sich oberhalb von etwa pH 5,5 schnell auflöst und die Pelletform B mit einem Polymerüberzug versehen ist, der im Freisetzungstest nach USP bei pH 6,8 in 6 Stunden weniger als 20 % des Wirkstoff freisetzt und bei pH 7,2 in 6 Stunden mehr als 50 % des Wirkstoffs freisetzt. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der multipartikulären Arzneiform sowie die Verwendung der Pelletformen A und B zur Herstellung der Arzneiform.

WO 02/060415 A1

## **Multipartikuläre Arzneiform, enthaltend mindestens zwei unterschiedlich überzogene Pelletformen**

Die Erfindung betrifft eine multipartikuläre Arzneiform, die mindestens zwei unterschiedlich überzogene Pelletformen enthält und eine weitgehend gleichmäßige Wirkstofffreisetzung über den gesamten Darmbereich ermöglicht. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der multipartikulären Arzneiform sowie die Verwendung der Pelletformen A und B zur Herstellung der Arzneiform

### **Stand der Technik**

Multipartikuläre Arzneiformen, die durch Verpressen eines Bindemittels mit wirkstoffhaltigen, mit magensaftresistenten (Meth)acrylat Copolymeren überzogenen Pellets erhalten werden, sind aus *Beckert et al.* (1996), „Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets“, *International Journal of Pharmaceutics* 143, S. 13 - 23, bekannt.

(Meth)acrylat-Copolymere, die Monomere mit quaternären Ammoniumgruppen, z. B. Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid, enthalten und deren Verwendung für retardierende Arzneimittelüberzüge sind seit langem bekannt (z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751). Die Verarbeitung erfolgt in organischer Lösung oder als wässrige Dispersion z. B. durch Sprühen auf Arzneimittelkerne oder auch ohne Lösungsmittel in Gegenwart von Fließmitteln durch Aufbringen in der Schmelze (s. EP-A 0 727 205).

EP-A 629 398 beschreibt pharmazeutische Formulierungen, die einen Kern mit einem Wirkstoff und einer organischen Säure aufweisen, wobei der Kern zweischichtig umhüllt ist. Die innere Hülle wird dabei von einem retardierenden (Meth)acrylatcopolymer mit quaternären Ammoniumgruppen (EUDRAGIT® RS)

gebildet, während die äußere Hülle einen magensaftresistenten Überzug aufweist, beispielsweise ein Copolymer von Typ EUDRAGIT® L30D-55 (Ethylacrylat/Methacrylsäure, 50 : 50). Die erzielte Freisetzungsscharakteristik kann durch eine zeitverzögerte, rasche Wirkstofffreisetzung bei erhöhten pH-Wert beschrieben werden.

EP 0 704 207 A2 beschreibt thermoplastische Kunststoffe für darmsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Mischpolymerisate aus 16 bis 40 Gew.-% Acryl- oder Methacrylsäure, 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat und 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure.

EP 0 704 208 A2 beschreibt Überzugs- und Bindemittel für darmsaftlösliche Arzneiumhüllungen. Es handelt sich dabei um Copolymerisate aus 10 bis 25 Gew.-% Methacrylsäure, 40 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 20 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat. Die Beschreibung erwähnt neben einschichtigen Überzügen auch mehrlagige Überzugssysteme. Diese können aus einem Kern, der z. B. einen basischen oder einen wasserempfindlichen Wirkstoff enthält, bestehen, weisen eine Isolierschicht aus einem anderen Überzugsmaterial, wie Celluloseether, Celluloseester oder einem kationischen Polymethacrylat z. B. von Typ EUDRAGIT®, u. a. auch EUDRAGIT® RS und RL, auf und werden dann zusätzlich mit der oben genannten darmsaftlöslichen Umhüllung versehen.

Multipartikuläre Arzneiformen in Form von Kapseln oder verpreßten Tabletten sind hinlänglich bekannt. Auch ist es bekannt in multipartikulären Arzneiformen Pellets mit verschiedenen Polymerüberzügen einzubringen, um so zu kombinierten Freisetzungprofilen zu gelangen.

### Aufgabe und Lösung

Es besteht ein Bedarf an Arzneiformen, die Wirkstoffe im Darmtrakt freisetzen und dabei spezielle Wirkstofffreisetzungsprofile erfüllen.

Es sollte eine Arzneiform bereitgestellt werden, die im Magen nahezu keinen Wirkstoff abgibt und eine möglichst gleichmäßige und langanhaltende Wirkstoffabgabe sowohl im Dünndarm als auch im Dickdarmbereich ermöglicht. Die Arzneiform soll z. B. geeignet sein zur Therapie von entzündlichen Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa und insbesondere Morbus Crohn.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine

Multipartikuläre Arzneiform, geeignet zur gleichmäßigen Freisetzung eines pharmazeutischen Wirkstoffs im Dünndarm und im Dickdarm, enthaltend mindestens zwei Formen von Pellets A und B, die im Kern einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und unterschiedliche Polymerüberzüge aufweisen, die die Freisetzung des Wirkstoffs bei unterschiedlichen pH-Werten bestimmen,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Pelletform A mit einem inneren Polymerüberzug versehen ist, der eine kontinuierliche Wirkstofffreigabe ermöglicht, und einen äußeren magensaftresistenten Überzug aufweist, der sich oberhalb von etwa pH 5,5 schnell auflöst und

die Pelletform B mit einem inneren Polymerüberzug versehen ist, der im Freisetzungstest nach USP bei pH 6,8 in 6 Stunden weniger als 20 % des

Wirkstoffs freisetzt und bei pH 7,2 in 6 Stunden mehr als 50 % des Wirkstoffs freisetzt.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform, indem man die unterschiedlichen Pelletformen A und B mittels Überziehens von wirkstoffhaltigen Kernen mit den angegebenen Polymerüberzügen herstellt, miteinander mischt und durch Einfüllen in eine Kapsel oder Verpressen zu einer Tabletteneinheit in Gegenwart von Hilfsstoffen in eine multipartikuläre Arzneiform überführt.

Die Erfindung betrifft ebenso die Verwendung der beschriebenen Pelletformen A und B im beanspruchten Verfahren zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform mit einer gleichmäßigen Wirkstoffabgabe im pH-Bereich von 6,8 und 7,2, entsprechend den Verhältnissen in Dünndarm- und Dickdarm, insbesondere zur Behandlung von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.

#### Ausführung der Erfindung

Die Multipartikuläre Arzneiform kann in Form einer mit Pellets gefüllten Kapsel, z. B. einer Gelatinekapsel, vorliegen oder es kann sich um eine Tablette handeln, in der die Pellets zusammen mit üblichen Hilfsstoffen zur Tabletteneinheit verpreßt wurden.

Die Multipartikuläre Arzneiform ist geeignet zur weitgehend gleichmäßigen Freisetzung eines pharmazeutischen Wirkstoffs im Dünndarm und im Dickdarm und enthält mindestens zwei Formen von Pellets, A und B, die im Kern einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten, aber unterschiedliche Polymerüberzüge aufweisen, die die Freisetzung des Wirkstoffs bei unterschiedlichen pH-Werten

bestimmen. In vitro erhält man im Freisetzungstest nach USP (USP 23, Methode 2) bei pH 6,8 und bei pH 7,2 Mischprofile die zwischen den individuellen Freisetzungskurven der beiden Pelletformen A und B liegen. In vivo dominiert im Dünndarm das Freisetzungsprofil der Pelletform A und während im Dickdarmbereich die Wirkstofffreigabe aus dem Pelletform B einsetzt.

Die Pelletkerne bestehen ganz oder teilweise aus einem pharmazeutischen Wirkstoff. Die Kerne sind in der Regel sphärisch oder rund und haben Durchmesser im Bereich von etwa 0,3 bis 2 mm. Die Polymerüberzüge liegen im Bereich von etwa 2 bis 16 mg Polymer pro cm<sup>2</sup> Oberfläche der Kerne.

### **Pelletform A**

Die Pelletform A ist mit einem inneren Polymerüberzug und einem äußeren Polymerüberzug versehen.

### **Innerer Polymerüberzug**

Der innere Polymerüberzug ermöglicht eine weitgehend pH-unabhängige kontinuierliche Wirkstofffreigabe. Es wird ein Wirkstofffreigabeprofil angestrebt, bei dem im Freisetzungstest nach USP (USP 23, Methode 2) bei pH 6,8 nach 2 Stunden etwa 40 bis 70 %, bevorzugt 40 bis 60 % und nach 4 Stunden 60 bis 100 %, bevorzugt 80 bis 100 % des Wirkstoffs freigesetzt werden. Dies leitet sich von der durchschnittlichen Verweildauer im Dünndarm, die etwa 4 Stunden beträgt ab.

Der innere Polymerüberzug der Pelletform A kann aus einem (Meth)acrylat-Copolymer, aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl-

oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest bestehen.

Entsprechende (Meth)acrylat-Copolymere sind z. B. aus EP-A 181 515 oder aus DE-PS 1 617 751 bekannt. Es handelt sich um unabhängig vom pH-Wert lösliche oder quellbare Polymerisate, die für Arzneimittelüberzügen geeignet sind. Als mögliches Herstellungsverfahren ist die Substanzpolymerisation in Gegenwart eines im Monomerengemisch gelösten radikalbildenden Initiators zu nennen. Ebenso kann das Polymerisat auch mittels Lösungs- oder Fällungspolymerisation hergestellt werden. Das Polymerisat kann auf diese Weise in Form eines feinen Pulvers erhalten werden, was bei der Substanzpolymerisation durch Mahlen, bei Lösungs- und Fällungspolymerisation z. B. durch Sprühtrocknung erreichbar ist.

Das (Meth)acrylat-Copolymer, setzt sich aus 85 bis 98 Gew.-% radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 15 bis 2 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest zusammen.

Bevorzugte C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure sind Methylacrylat, Ethylacrylat, Butylacrylat, Butylmethacrylat und Methylmethacrylat.

Als (Meth)acrylat Monomer mit quaternären Ammoniumgruppen wird 2-Trimethylammoniummethylmethacrylat-Chlorid besonders bevorzugt.

Ein weiteres geeignetes (Meth)acrylat-Copolymer kann z. B. aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C1- bis C4-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären

Ammoniumgruppe im Alkylrest aufgebaut sein. Derartige (Meth)acrylat-Monomere sind handelsüblich und werden seit langem für retardierende Überzüge verwendet (Typ (EUDRAGIT® RL).

Ein konkret geeignetes Copolymer enthält z. B. 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL).

Die gewünschte Freisetzungsscharakteristik kann z. B. durch die Dicke der Überzugsschicht von Polymerüberzügen vom oben beschriebenen „Typ EUDRAGIT® RL“ erreicht werden. Diese wird z. B. bei einem 5 bis 15 %-igem Überzug von EUDRAGIT® RL auf wirkstoffhaltigen Kernen mit 0,8 bis 1,2 mm Durchmesser erreicht. Die gewünschte Freisetzungsscharakteristik kann auch bei anderen Schichtdicken durch Zumischen eines Copolymers, aus 50 - 70 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 40 Gew.-% Ethylacrylat und 7 - 2 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein („Typ EUDRAGIT® RS“) erreicht werden. Ein konkret geeignetes Copolymer enthält 65 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 5 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethylemethacrylat-Chlorid aufgebaut sein (EUDRAGIT® RS). Die Typen EUDRAGIT® RL und RS können z. B. in den Verhältnissen 10 zu 1 bis 1 zu 10 gemischt werden. Bevorzugt sind höhere Anteile des „EUDRAGIT® RL-Typs“, z. B. 60 bis 90 Gew.-% in der Mischung.

Der innere Polymerüberzug kann auch aus einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat, Ethylcellulose oder Polyvinylacetat bestehen.



### **Äußerer Polymerüberzug**

Der äußere Polymerüberzug ist ein magensaftresistenter Überzug, der sich erst oberhalb von etwa pH 5,5 schnell auflöst. Der Überzug soll somit eine Wirkstofffreisetzung im weitgehend Magen verhindern, d. h. diese soll nach USP 23 höchstens 10, bevorzugt nur 5 % betragen. Beim Übergang in den Dünndarm soll sich der äußere Polymerüberzug rasch auflösen, so daß die Freigabecharakteristik ab diesem Zeitpunkt vom inneren Polymerüberzug bestimmt wird. Ist der äußere Polymerüberzug zu dünn, wird bereits im Magen zu viel Wirkstoff freigesetzt. Ist der äußere Polymerüberzug zu dick aufgetragen, behindert er die unmittelbare Wirkstofffreisetzung im Dünndarm. Geeignete Schichtdicken liegen z. B. im Bereich von 15 bis 150 µm, bevorzugt z. B. bei 20 bis 60 µm. Bezogen auf das Gewicht des mit dem inneren Polymerüberzug versehenen Kerns mit einem Durchmesser von 0,8 bis 1,25 mm, ist in der Regel ein Polymerauftrag (bezogen auf Trockensubstanz) im Bereich von 8 bis 40 Gew.-%, bevorzugt von 10 bis 25 Gew.-% geeignet.

Der magensaftresistente Polymerüberzug der Pelletform A kann aus einem säuregruppenhaltigen (Meth)acrylat-Copolymer, das z. B. Acrylsäure-, bevorzugt jedoch Methacrylsäure-Reste aufweist.

Das (Meth)acrylat-Copolymere besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Geeignet sind z. B. auch neutrale (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® NE), wenn sie in Mischung mit säuregruppenhaltigen (Meth)acrylat-Copolymeren verwendet werden.

Besonders geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

Geeignet sind im Prinzip auch anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Auch geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Der magensaftresistente Polymerüberzug der Pelletform A kann auch aus Schellack, HPMCP (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat), CAP (Celluloseacetatphthalat), HPMC-AS (Hydroxypropylmethylcellulose-Acetat-Succinat) oder Polyvinylacetatphthalat bestehen.

In jedem Fall ist jedoch darauf zu achten, daß der Überzug zum Beispiel in Bezug auf Schichtdicke und ggf. Mischung mit anderen Polymeren so eingestellt wird, daß er sich nach Übergang in den Dünndarm zügig auflöst.

**Pelletform B**

Die Pelletform B setzt bei pH 6,8 im Freisetzungstest nach USP (USP 23, Methode 2) nach 2 Stunden nicht mehr als 10 %, bevorzugt nicht mehr als 5 % und nach 4 Stunden nicht mehr als 20, bevorzugt nicht mehr als 10 % des Wirkstoffs frei. Bei pH 7, 2 werden nach 3 Stunden etwa 40 bis 60 % und nach 60 Stunden etwa 80 bis 100 des Wirkstoffs freigesetzt.

Der Polymerüberzug für die Pelletform B kann ein (Meth)acrylat-Copolymer sein, das sich aus 60 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 40 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer Säuregruppe im Alkylrest zusammensetzt.

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

Ebenso geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Die Pelletform B ist bevorzugt mit nur einem Polymerüberzug versehen, kann jedoch wenn das Freigabeprofil im Dickdarm modifiziert werden soll, auch wie die Pelletform A zusätzlich mit einem inneren Polymerüberzug versehen werden, der eine weitgehend pH-unabhängige kontinuierliche Wirkstofffreigabe bedingt. Dies kann sinnvoll sein, wenn es erforderlich ist, die Wirkstofffreigabe im Dickdarm (Colon) auf 6 bis 12 oder bis zu 24 Stunden auszudehnen.

## Wirkstoffe

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung einer Vielzahl pharmazeutischer Wirkstoffe, die im Dünndarm und im Dickdarm freigesetzt werden sollen, und insbesondere solcher Wirkstoffe, die mit Vorteil in retardierter Form verabreicht werden können, wie Antidiabetika, Analgetika, Antiphlogistika, Antirheumatika, Antihypotonika, Antihypertonika, Psychopharmaka, Tranquilizer, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Glucocorticoide, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, Antiallergika, Antibiotika, Antiepileptika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antitussiva, Arteriosklerosemittel, Diuretika, Proteine, Peptide, Enzyme, Enzyminhibitoren, Gichtmittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Herzglykoside, Immuntherapeutika und Zytokine, Laxantien, Lipidsenker, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Otologika, Parkinsonmittel, Schilddrüsentherapeutika, Spasmolytika, Thrombozytenaggregationshemmer, Vitamine, Zytostatika und Metastasenhemmer, Phytopharmaka, Chemotherapeutika und Aminosäuren.

Beispiele in Frage kommender Wirkstoffe sind Acarbose, Antigene, Betarezeptorenblocker, Nichtsteroidale Antirheumatika, Herzglykoside, Acetylsalicylsäure, Virustatika, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, alpha- und beta-Sympatomimetika, (Dmeprazol, Allopurinol, Alprostadil, Prostaglandine, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Methotrexat, S-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amoxicillin, Anastrozol, Atenolol, Azathioprin, Balsalazid, Beclomethason, Betahistin, Bezafibrat, Bicalutamid, Diazepam und Diazepamderivate, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin, Methadon, Calciumsalze, Kaliumsalze, Magnesiumsalze, Candesartan, Carbamazepin, Captopril, Cefalosporine, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin und Theophyllinderivate, Trypsine, Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin, Cotrimoxazol, Codein,

Coffein, Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cumarin und Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Cyproteron, Cytarabin, Dapiprazol, Desogestrel, Desonid, Dihydralazin, Diltiazem, Mutterkornalkaloide, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid, Dimeticon, Dipyridarnoi, Domperidon und Domperidanderivate, Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Dapiprazol, Benzodiazepine, Diclofenac, Glykosidantibiotika, Desipramin, Econazol, ACE-Hemmer, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin und Epoetinderivate, Morphinane, Calciumantagonisten, Irinotecan, Modafinil, Orlistat, Peptidantibiotika, Phenytoin, Riluzole, Risedronat, Sildenafil, Topiramat, Makrolidantibiotika, Estrogen und Estrogenderivate, Gestagen und Gestagenderivate, Testosteron und Testosteronderivate, Androgen und Androgenderivate, Ethenzamid, Etofenamat, Etofibrat, Fenofibrat, Etofyllin, Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol, Gyrasehemmer, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin, Furosemid, Fusidinsäure, Gallopamil, Ganciclovir, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo, Johanniskraut, Glibenclamid, Harnstoffderivate als orale Antidiabetika, Glucagon, Glucosamin und Glucosaminderivate, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate, Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und Hydrochlorothiazidderivate, Salicylate, Hydroxyzin, Idarubicin, Ifosfamid, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin, Interferone, Jod und Jodderivate, Isoconazol, Isoprenalin, Glucitol und Glucitolclerivate, Itraconazol, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Levodopa, Levomethadon, Schilddrüsenhormone, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepamin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol,

Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methotrexat, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Moexipril, Morphin und Morphin derivative, Nachtkerze, Nalbuphin, Naloxon, Tilidin, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nisoldipin, Adrenalin und Adrenalin derivative, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscapin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Barbitursäure derivative, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rutosid und Rutosid derivative, Sabadilla, Salbutamol, Salmeterol, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Silikate, Sildenafil, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol, Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril, Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam, Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan, Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Taliolol, Tamoxifen, Taurolidin, Tazaroten, Temazepam, Teniposid, Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin, Tertatolol, Tetracycline, Tetrazolin, Theobromin, Theophyllin, Butizin, Thiamazol, Phenothiazine, Thiotepa, Tiagabin, Tiaprid, Propionsäure derivative, Ticlopidin, Timolol, Tinidazol, Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiropramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid, Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topotecan,

Torasemid, Antiestrogene, Tramadol, Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Tropicamid, Trazodon, Triamcinolon und Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin, Trifosfamid, Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin, Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Chenodeoxycholsäure, Valaciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vecuroniumchlorid, Viagra, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin, Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid, Zafirlukast, Zalcitabin, Zidovudin, Zolmitriptan, Zolpidem, Zopiclon, Zotepin und dergleichen.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Als Wirkstoffe, die geeignet sind zur Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind insbesondere solche zu nennen, die im Darm, insbesondere kurz vor oder erst im Dickdarmbereich möglichst konstant freigesetzt werden sollen. Der pharmazeutische Wirkstoff kann ein Aminosalicylat, ein Sulfonamid oder ein Glucocorticoid sein, insbesondere sind 5-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Sulfalazin, Prednison oder Budesonid zu nennen.

Die folgende Tabelle faßt geeignete Wirkstoffe zur Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zusammen.

**Wirkstoffe für die Therapie der Colitis ulcerosa**

Mesalazin

Sulfasalazin

Bethamethason-21-dihydrogenophosphat

Hydrocortison-21-acetat

Cromoglicinsäure

Dexamethason

Olsalazin-Na

Budesonid

Bismunitrat, Karaya Gummi

Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat

Prednison

Myhrre, Kaffekohle, Kamillenblütenextrakt

10% Suspension von Humanplacenta

**Weitere geeignete Wirkstoffe**

Balsalazid

Oral verabreichte Peptide (z.B. RDP 58)

Interleukin 6

Interleukin 12

Ilodecakin (Interleukin 10)

Nicotintartrat

5-ASA Konjugate (CPR 2015)

Monoclonaler Antikörper gegen Interleukin 12

Diethyldihydroxyhomospermin (DEHOHO)

Diethylhomospermin (DEHOP)

Cholecystokinin (CCK) Antagonist (CR 1795)

15 Aminosäure-Fragment eines 40 kd Peptids aus Magensaft (BPC 15)

Glucocorticoidanalogon (CBP 1011)



Natalizumab

Infliximab (REMICADE)

N-de-Acetyliertes Lysoglycosphingolipid (WILD 20)

Azelastine

Tranilast

Sudismase

Phosphorothioat Antisensoligonucleotid (ISIS 2302)

Tazofelone

Ropivacaine

5 Lipoxygenaseinhibitor (A 69412)

Sucralfat

#### Applikationsformen

Die beschriebene (orale) Arzneiform kann als Tablette aus verpreßten Pellets oder in Form von Pellets vorliegen, die in eine Kapsel, z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten, eingefüllt sind.

#### Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Bei der Herstellung der Arzneiform können pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe in an sich bekannter Weise eingesetzt werden. Diese Hilfsstoffe können im Kern oder im Überzugsmittel enthalten sein.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften erniedrigen sie die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat und Cellulose.

#### Trennmittel

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide, aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc.. Übliche Mengenanteile liegen im Bereich von 0,05 Gew.-% bis 5, bevorzugt 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Copolymere.

Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe: Hier sind z. B., Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten werden kann. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 100 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf den Polymerüberzug vorliegen.

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere

hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Die Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 35, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

### **Wirkstoffhaltige Pellets**

Wirkstoffhaltige Pellets können hergestellt werden indem man mittels eines Layeringprozesses Wirkstoff aufbringt. Dazu wird Wirkstoff gemeinsam mit weiteren Hilfsstoffen (Trennmittel, ggf. Weichmacher) homogenisiert und in einem Bindemittel (z.B. EUDRAGIT L 30 D-55) gelöst oder suspendiert. Mittels eines Wirbelschichtverfahrens kann die Flüssigkeit auf Placebopellets oder sonstige geeignete Trägermaterialien aufgebracht werden, wobei das Lösungs- oder Suspendiermittel verdunstet wird (Literatur: *International Journal of Pharmaceutics* 143, S. 13 - 23). Nach dem Herstellverfahren kann sich ein Trocknungsschritt anschließen. Der Wirkstoff kann in mehreren Schichten aufgebracht werden.

Alternativ können wirkstoffhaltige Pellets über ein Extrusions-Sphäronisations-Verfahren hergestellt werden. Dies kann z.B. wie folgt ausgeführt werden: Lactose (20%) und Wirkstoff (80%; Mesalazine = 5-ASA) wurden in einem Hochgeschwindigkeits-Mischer (High Speed Mixer, DIOSNA Typ P10, Osnabrück, Germany) gemischt und eine wäßrige Lösung enthaltend den

Hilfsstoff Kollidon 25 wurde in kleinen Mengen zugegeben, bis eine homogene Masse erhalten wurde. Die feuchte Pulvermischung wurde gesiebt. Anschließend wurden daraus Pellets mit Hilfe eines Spheronizer Typ 15 (Caleva, Ascot, UK) geformt.

Die Beschichtung mit dem FS-Polymer erfolgte in einem Glatt-Coater (Typ WSG5 oder GPCG1, Glatt GmbH, Binzen/Lörrach, Germany). Es wurde eine 20 %-ige Schicht (bezogen auf Trockengewicht) auf die Pellets mit der Top-Spray Methode in an sich üblicher Weise aufgebracht.

Einige Wirkstoffe, z. B. Acetylsalicylsäure, sind in Form von Wirkstoffkristallen handelsüblich und können in dieser Form anstelle von wirkstoffhaltigen Pellets eingesetzt werden.

Filmüberzüge auf wirkstoffhaltige Pellets werden üblicherweise in Wirbelschichtgeräten aufgebracht. Rezepturbeispiele sind in dieser Anmeldung erwähnt. Filmbildner werden üblicherweise mit Weichmacher und Trennmittel nach einem geeigneten Verfahren gemischt. Hierbei können die Filmbildner als Lösung oder Suspension vorliegen. Die Hilfsstoffe für die Filmbildung können ebenfalls gelöst oder suspendiert sein. Organische oder wässrige Löse- oder Dispergiemittel können verwendet werden. Zur Stabilisierung der Dispersion können zusätzlich Stabilisatoren verwendet werden (Beispiel: Tween 80 oder andere geeignete Emulgatoren bzw. Stabilisatoren).

Beispiele für Trennmittel sind Glycerolmonostearat oder andere geeignete Fettsäurederivate, Kieselsäurederivate oder Talkum. Beispiele für Weichmacher sind Propylenglykol, Phthalate, Polyethylenglykole, Sebacate oder Citrate, sowie andere in der Literatur erwähnte Substanzen.

Allgemeine Bedingungen der Freisetzungstests (z.B. USP 23): pH 1,2:  
Simulierter Magensaft ohne Pepsin (SGF-sp), pH 6,8 und pH 7,2:  
Phosphatpuffer nach DAB 10. ERWEKA Typ DT 80 Apparatur „ (Paddle); 900  
ml Testmedium bei 37 °C, 100 Upm. Die Versuche wurden jeweils dreifach  
durchgeführt.

### **Herstellung multipartikulärer Arzneiformen**

Die Herstellung der multipartikulären Arzneiform erfolgt durch Mischen der  
unterschiedlichen Pelletformen A und B, je nach enthaltener Wirkstoffmenge z.  
B. in Verhältnis 1 : 1 oder einem anderen Verhältnis, Einfüllen in eine Kapsel  
oder durch Verpressen zu einer Tabletteneinheit in Gegenwart von Hilfsstoffen  
in die multipartikuläre Arzneiform.

Die Herstellung von multipartikulären Arzneiformen durch Verpressen eines  
pharmazeutisch üblichen Bindemittels mit wirkstoffhaltigen Partikeln ist z. B.  
*Beckert et al. (1996), „Compression of enteric-coated pellets to disintegrating  
tablets,, International Journal of Pharmaceutics 143, S. 13 - 23, und in WO  
96/01624 ausführlich beschrieben.*

Mischungen zur Herstellung von Tabletten aus überzogenen Partikeln werden  
durch Vermischen der Pellets mit geeigneten Bindemitteln für die Tablettierung,  
nötigenfalls der Zugabe von zerfallsfördernden Substanzen und nötigenfalls der  
Zugabe von Schmiermitteln zubereitet. Das Mischen kann in geeigneten  
Maschinen stattfinden. Ungeeignet sind Mischer, die zu Schäden an den  
überzogenen Partikeln führen, z. B. Pflugscharmischer. Zur Erzielung  
geeigneter kurzer Zerfallszeiten kann eine spezielle Reihenfolge bei der Zugabe

der Hilfsstoffe zu den überzogenen Partikel erforderlich sein. Durch Vormischung mit der überzogenen Partikel mit dem Schmier- oder Formentrennmittel Magnesiumstearat kann dessen Oberfläche hydrophobisiert und somit Verkleben vermieden werden.

Zum Tablettieren geeignete Mischungen enthalten üblicherweise 3 bis 15 Gew.-% eines Zerfallshilfsmittels, z. B. Kollidon CL und z. B. 0,1 bis 1 Gew.-% eines Schmier- und Formentrennmittels wie Magnesiumstearat. Der Bindemittelanteil bestimmt sich nach dem geforderten Anteil an überzogenen Partikeln.

Typische Bindemittel sind z. B. Cellactose®, mikrokristalline Cellulose, Calciumphosphate, Ludipress®, Lactose oder andere geeignete Zucker, Calciumsulfate oder Stärkederivate. Bevorzugt werden Substanzen mit geringer Schüttdichte.

Typische Zerfallshilfsmittel (Sprengmittel) sind quervernetzte Stärke- oder Cellulosederivate, sowie quervernetztes Polyvinylpyrrolidon. Ebenso sind Cellulosederivate geeignet. Durch Auswahl eines geeigneten Bindemittels kann die Verwendung von Zerfallshilfsmittel entfallen.

Typische Schmier- und Formentrennmittel sind Magnesiumstearate oder andere geeignete Salze von Fettsäuren oder in der Literatur zu diesem Zweck aufgeführte Substanzen (z.B. Laurinsäure, Calciumstearat, Talkum usw.). Bei Verwendung geeigneter Maschinen (z.B. Tablettenpresse mit externer Schmierung) oder geeigneter Formulierungen kann die Verwendung eines Schmier- und Formentrennmittels in der Mischung entfallen.

Der Mischung kann gegebenenfalls ein Hilfsmittel zur Fließverbesserung beigelegt sein (z.B. hochdisperse Kieselsäurederivate, Talkum usw.).

Das Tablettieren kann auf üblichen Tablettenpressen, Exzenter- oder Rundlauftablettenpressen erfolgen, bei Preßkräften im Bereich von 5 bis 40 kN, bevorzugt 10 - 20 kN. Die Tablettenpressen können mit Systemen zur externen Schmierung ausgestattet sein. Gegebenenfalls kommen spezielle Systeme zur Matrizenbefüllung zum Einsatz, die die Matrizenbefüllung mittels Rührflügeln vermeiden.

Unter der Auftragsmenge versteht man den Anteil der aufgesprühten Trockensubstanz des funktionellen filmbildenden Polymers in Gew.-%. Sie liegt bei über 15 bis 38, besonders bevorzugt 18 bis 36, insbesondere 20 bis 30 Gew.-% bezogen auf das Partikelgewicht.

Unter dem Partikelanteil versteht man den Gewichtsanteil der überzogenen Partikel am Gesamtgewicht der Arzneiform, der verpreßten Tabelle, in Gew.-%. Der Partikelanteil der Arzneiform liegt bei 35 - 90, besonders bevorzugt 40 bis 70 Gew.-%. Partikelanteile von 70 bis 90 Gew.-% lassen sich insbesondere erreichen, wenn man sogenannte weiche Kerne anstelle von Zuckerpellets einsetzt.

## BEISPIELE

### Beispiel 1: Pelletform A, Innerer Polymerüberzug

Handelsübliche Kerne, enthaltend den Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure, mit einem Durchmesser im Bereich von 0,8 bis 1,25 mm werden mit einem 12 %-igen Überzug aus einem Copolymer aus 60 Gew.-% Methylmethacrylat, 30 Gew.-% Ethylacrylat und 10 Gew.-% 2-Trimethylammoniummethacrylat-Chlorid (EUDRAGIT® RL) überzogen.

Dazu werden zu 200 g einer 30 %-igen Dispersion des Copolymers (EUDRAGIT® RL 30D) 30 g Talkum, 12 g Triethylcitrat und 268 g Wasser gegeben (Feststoffgehalt 20,4 %). Die Beschichtung der Kerne erfolgt in einem Wirbelschichtgerät (STREA 1, Aeromatic-Fielder AG, Bubendorf, Schweiz) mit einer Düsenanordnung im „Bottom-Spray-Mode“ und einem Düsendurchmesser von 0,8 mm und einem Sprühdruck von 1,4 bis 1,5 bar. 500g Pellets, Lufteingangstemperatur 32 – 36 °C, Luftausgangstemperatur 25 – 30 °C, Sprühdrate 2,4 g/min.

### Beispiel 2: Pelletform A, Äußerer Polymerüberzug

Die überzogenen Kerne aus Beispiel 1 werden mit einem äußeren Polymerüberzug aus einem (Meth)acrylat Copolymer aus 50 Gew.-% Methacrylsäure und 50 Gew.-% Ethylacrylat (EUDRAGIT® L100-55 bzw. Dispersion EUDRAGIT® L 30 D-55).

Dazu werden zu 166 g einer 30 %-igen Dispersion des oben genannten Copolymers (EUDRAGIT® L30D-55) 25 g Talkum, 5 g Triethylcitrat und 204 g Wasser gegeben (Feststoffgehalt 20,4 %). Die Beschichtung der Kerne erfolgt in wie in Beispiel 1 angegeben im Wirbelschichtgerät. Es wird ein 20%-iger



Polymerauftrag (Polymertrockensubstanz bezogen auf das überzogene Pellet) aufgesprüht.

Beispiel 3: Pelletform B

Wirkstoffhaltige Pellets werden wie in Beispiel 1, jedoch mit einem (Meth)acrylat Copolymeren, bestehend aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure (EUDRAGIT® FS) überzogen.

Dazu werden zu 166 g einer 30 %-igen Dispersion des oben genannten Copolymers (EUDRAGIT® FS 30 D) 4 g Glycerolmonostearat, 2 g Polysorbat 80, 2,5 g Triethylcitrat und 185 g Wasser gegeben (Feststoffgehalt der Sprühdispersion 20 %). Die Beschichtung der Kerne erfolgt in wie in Beispiel 1 angegeben im Wirbelschichtgerät. Es wird ein 20%-iger Polymerauftrag (Polymertrockensubstanz bezogen auf das überzogene Pellet) aufgesprüht.

Beispiel 4: Rezeptur für eine multipartikuläre Arzneiform aus den Pelletformen A und B gemäß den Beispielen 2 und 3.

Tablettenrezeptur

Pelletform A	250,0 g
Pelletform B	250,0 g
Cellactose	417,5 g
Kollidon CL	80,0 g
Magnesiumstearat	2,5 g

Die Mischung kann direkt auf einer geeigneten Tablettenpresse unter Anwendung von z.B. 15 kN Preßkraft zu Tabletten verpreßt werden.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Multipartikuläre Arzneiform, geeignet zur gleichmäßigen Freisetzung eines pharmazeutischen Wirkstoffs im Dünndarm und im Dickdarm, enthaltend mindestens zwei Formen von Pellets A und B, die im Kern einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und unterschiedliche Polymerüberzüge aufweisen, die die Freisetzung des Wirkstoffs bei unterschiedlichen pH-Werten bestimmen,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Pelletform A mit einem inneren Polymerüberzug versehen ist, der eine kontinuierliche Wirkstofffreigabe ermöglicht, und einen äußeren magensaftresistenten Überzug aufweist, der sich oberhalb von etwa pH 5,5 schnell auflöst und

die Pelletform B mit einem Polymerüberzug versehen ist, der im Freisetzungstest nach USP bei pH 6,8 in 6 Stunden weniger als 20 % des Wirkstoff freisetzt und bei pH 7,2 in 6 Stunden mehr als 50 % des Wirkstoffs freisetzt.

2. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Polymerüberzug der Pelletform A aus einem säuregruppenhaltigen (Meth)acrylat-Copolymer, Schellack, HPMCP (Hydroxypropylmethylcellulosephthalat), CAP (Celluloseacetatphthalat), HPMC-AS (Hydroxypropylmethylcellulose-Acetate-Succinat), oder Polyvinylacetatephthalat besteht.

3. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß, für magensaftresistenten Polymerüberzug der Pelletform A ein (Meth)acrylat Copolymer aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat eingesetzt wird.
4. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der innere Polymerüberzug der Pelletform A aus einem (Meth)acrylat-Copolymer, aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und (Meth)acrylat-Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest, einem (Meth)acrylat Copolymeren aus 20 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat und 60 bis 80 Gew.-% Methylmethacrylat, Ethylcellulose oder Polyvinylacetat besteht.
5. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß für den inneren Polymerüberzug der Pelletform A ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 85 bis weniger als 93 Gew.-% C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und mehr als 7 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat Monomeren mit einer quaternären Ammoniumgruppe im Alkylrest eingesetzt wird.
6. Multipartikuläre Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymerüberzug für die Pelletform B ein (Meth)acrylat-Copolymer eingesetzt wird, das sich aus 60 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 5 bis 40 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer Säuregruppe im Alkylrest zusammensetzt.

7. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß für den Polymerüberzug der Pelletform B ein (Meth)acrylat Copolymer, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure eingesetzt wird.
8. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Pelletform B zusätzlich mit einem inneren Polymerüberzug versehen ist, der eine kontinuierliche Wirkstofffreigabe ermöglicht.
9. Multipartikuläre Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der enthaltene pharmazeutische Wirkstoff ein Aminosalicylat, ein Sulfonamid, ein Hormon, ein Peptid, ein Interferon oder ein Glucocorticoid ist.
10. Multipartikuläre Arzneiform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff 5-Aminosalicylsäure, Olsalazin, Sulfalazin, Prednison oder Budesonid ist.
11. Verfahren zur Herstellung einer Multipartikuläre Arzneiform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man die unterschiedlichen Pelletformen A und B mittels Überziehens von wirkstoffhaltigen Kernen mit den angegebenen Polymerüberzügen herstellt, miteinander mischt und durch Einfüllen in eine Kapsel oder Verpressen zu einer Tabletteneinheit in Gegenwart von Hilfsstoffen in eine multipartikuläre Arzneiform überführt.

12. Verwendung der Pelletformen A und B gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 in einem Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung einer multipartikulären Arzneiform mit einer gleichmäßigen Wirkstoffabgabe im pH-Bereich von 6,8 und 7,2, entsprechend den Verhältnissen in Dün- und Dickdarm.
13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die multipartikuläre Arzneiform zur Behandlung von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa geeignet ist.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 01/02679

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>GUPTA V K ET AL: "Statistical optimization of a novel multi-unit colonic delivery system containing multiple coatings of aqueous polymethacrylates" 27TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CONTROLLED RELEASE OF BIOACTIVE MATERIALS AND 3RD CONSUMER AND DIVERSIFIED PRODUCTS CONFERENCE. PROCEEDINGS BOOK 2000. PARIS, FRANCE, JULY 7 - 13, 2000, DEERFIELD, IL: CRS, US, 7 July 2000 (2000-07-07), pages 453-454, XP002172814 the whole document</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1,2,4, 6-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*8\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 2002

Date of mailing of the international search report

26/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Epskamp, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC., L.' 01/02679

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online!  BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE,  PHILADELPHIA, PA, US;  December 2000 (2000-12)  FU CHONG-DONG ET AL: "Preparation and  evaluation of pH-dependent and  sustained-release pellets for mesalazine  colon targeted delivery."  Database accession no. PREV200100122930  XP002192585  abstract  &amp; ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI,  vol. 31, no. 12, December 2000 (2000-12),  pages 541-544,  ISSN: 1001-8255</p>	1,11,12
A	<p>US 4 600 577 A (DIDRIKSEN ERIK J)  15 July 1986 (1986-07-15)  example</p>	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter-Application No

PCT/CA 01/02679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4600577	A	15-07-1986	
		BE 898882 A1	10-08-1984
		DE 3404595 A1	16-08-1984
		DK 56484 A ,B,	12-08-1984
		ES 529660 D0	16-06-1986
		ES 8608490 A1	01-12-1986
		FR 2540727 A1	17-08-1984
		GB 2134785 A ,B	22-08-1984
		IE 56604 B1	09-10-1991
		IT 1196682 B	25-11-1988
		JP 1768508 C	30-06-1993
		JP 4051528 B	19-08-1992
		JP 59155312 A	04-09-1984
		NL 8400430 A	03-09-1984
		NZ 207010 A	30-06-1987
		PH 21734 A	10-02-1988
		SE 447871 B	22-12-1986
		SE 8400723 A	12-08-1984
		ZA 8400856 A	26-09-1984



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

P. 01/02679

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/26

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GUPTA V K ET AL: "Statistical optimization of a novel multi-unit colonic delivery system containing multiple coatings of aqueous polymethacrylates" 27TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CONTROLLED RELEASE OF BIOACTIVE MATERIALS AND 3RD CONSUMER AND DIVERSIFIED PRODUCTS CONFERENCE. PROCEEDINGS BOOK 2000. PARIS, FRANCE, JULY 7 - 13, 2000, DEERFIELD, IL: CRS, US, 7. Juli 2000 (2000-07-07), Seiten 453-454, XP002172814 das ganze Dokument --- -/--	1,2,4, 6-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. März 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Epskamp, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online!  BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE,  PHILADELPHIA, PA, US;  Dezember 2000 (2000-12)  FU CHONG-DONG ET AL: "Preparation and  evaluation of pH-dependent and  sustained-release pellets for mesalazine  colon targeted delivery."  Database accession no. PREV200100122930  XP002192585  Zusammenfassung  &amp; ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI,  Bd. 31, Nr. 12, Dezember 2000 (2000-12),  Seiten 541-544,  ISSN: 1001-8255</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1,11,12
A	<p>US 4 600 577 A (DIDRIKSEN ERIK J)  15. Juli 1986 (1986-07-15)  Beispiel</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC. No. 01/02679

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4600577	A	15-07-1986	BE 898882 A1 10-08-1984
			DE 3404595 A1 16-08-1984
			DK 56484 A ,B, 12-08-1984
			ES 529660 D0 16-06-1986
			ES 8608490 A1 01-12-1986
			FR 2540727 A1 17-08-1984
			GB 2134785 A ,B 22-08-1984
			IE 56604 B1 09-10-1991
			IT 1196682 B 25-11-1988
			JP 1768508 C 30-06-1993
			JP 4051528 B 19-08-1992
			JP 59155312 A 04-09-1984
			NL 8400430 A 03-09-1984
			NZ 207010 A 30-06-1987
			PH 21734 A 10-02-1988
			SE 447871 B 22-12-1986
			SE 8400723 A 12-08-1984
			ZA 8400856 A 26-09-1984